

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38931 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 43/00; A61K 31/7042**
(43) Date de publication : **30.04.2018**

(21) N° Dépôt : **38931**

(22) Date de Dépôt : **03.10.2014**

(30) Données de Priorité : **04.10.2013 FR 1359657**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FR2014/052507 03.10.2014**

(71) Demandeur(s) : **INVENTIVA, 50 rue de Dijon F-21121 Daix (FR)**

(72) Inventeur(s) : **MASSON, Philippe ; JUNIEN, Jean-Louis**

(74) Mandataire : **M. MEHDI SALMOUNI-ZERHOUNI**

(54) Titre : **UTILISATION DE L'ODIPARCIL DANS LE TRAITEMENT D'UNE MUCOPOLYSACCHARIDOSE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-5-thio-β-D-xylopyranoside dans le traitement d'une mucopolysaccharidose telle que la maladie de Maroteaux-Lamy.

ABREGE

La présente invention concerne l'utilisation du 4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-
5 yl-5-thio- β -D-xylopyranoside dans le traitement d'une mucopolysaccharidose telle
que la maladie de Maroteaux-Lamy.

Utilisation de l'odiparcil dans le traitement d'une mucopolysaccharidose

La présente invention concerne l'utilisation de l'odiparcil, ou d'une composition pharmaceutique contenant ce composé, dans le traitement d'une
5 mucopolysaccharidose, et notamment de la maladie de Maroteaux-Lamy.

Arrière-plan technique de l'invention

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies génétiques dégénératives liées à un déficit enzymatique. En particulier, les MPS sont causées par la déficience ou
10 l'inactivité des enzymes lysosomales qui catalysent le métabolisme progressif de molécules de sucre complexes appelées glycosaminoglycanes (GAG). Ces déficiences enzymatiques engendrent une accumulation de GAG dans les cellules, les tissus et, en particulier, les lysosomes cellulaires des sujets affectés, entraînant des dommages cellulaires permanents et progressifs qui affectent l'apparence, les
15 capacités physiques, le fonctionnement des organes, et, dans la plupart des cas, le développement mental des sujets atteints.

Onze déficits enzymatiques distincts ont été identifiés, correspondant à sept catégories cliniques distinctes de MPS. Chaque MPS est caractérisée par une déficience ou inactivité d'une ou plusieurs enzymes qui dégradent les
20 mucopolysaccharides que sont l'héparanesulfate, le dermatanesulfate, le chondroïtinesulfate, le kératanesulfate.

La mucopolysaccharidose de type III (MPS III) ou maladie de Sanfilippo est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses, caractérisée par une dégradation intellectuelle sévère et rapide. Les premiers symptômes
25 apparaissent entre 2 et 6 ans : troubles du comportement (hyperkinésie, agressivité) et dégradation intellectuelle, troubles du sommeil avec des signes dysmorphiques très modérés. L'atteinte neurologique devient plus marquée vers l'âge de 10 ans avec la perte des acquisitions psychomotrices et de la communication avec l'entourage. Une épilepsie survient souvent après l'âge de 10 ans. La maladie est due à la présence

d'héparanesulfate non dégradé en raison du déficit de l'une ou l'autre des 4 enzymes nécessaires à son catabolisme, responsable de l'un des 4 types de MPS III : type IIIA (héparane sulfamidase), type IIIB (alpha-N-acétylglucosaminidase), type IIIC (acétylCoA : alpha-glucosaminide-N-acétyltransférase), et type IIID (N-acétylglucosamine-6-sulfate sulfatase). Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace de cette maladie.

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) ou maladie de Maroteaux-Lamy est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses, caractérisée par une atteinte somatique sévère et une absence de régression psycho-
10 intellectuelle. La prévalence de cette mucopolysaccharidose rare est comprise entre 1/250 000 et 1/600 000 naissances. Dans les formes sévères, les premières manifestations cliniques apparaissent entre 6 et 24 mois et s'accroissent progressivement : dysmorphie faciale (macroglossie, bouche constamment entrouverte, traits épais), limitations articulaires, dysostose multiple très sévère
15 (platyspondylie, cyphose, scoliose, pectus carinatum, genu valgum, déformation des os longs), petite taille (inférieure à 1,10 m), hépatomégalie, atteinte valvulaire cardiaque, cardiomyopathie, surdité, opacités cornéennes. Le développement intellectuel est habituellement normal ou quasi normal mais les atteintes auditives et ophtalmologiques peuvent engendrer des difficultés d'apprentissage. Les symptômes
20 et la sévérité de la maladie varient considérablement d'un patient à l'autre et il existe également des formes intermédiaires, voire très modérées (dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire associée à des atteintes cardio-respiratoires). Comme les autres mucopolysaccharidoses, la maladie de Maroteaux-Lamy est liée au déficit d'une enzyme du métabolisme des mucopolysaccharides, en l'occurrence la N-
25 acétylgalactosamine-4-sulfatase (également appelée arylsulfatase B). Cette enzyme métabolise le groupement sulfate du dermatanesulfate (Neufeld et al. : « The mucopolysaccharidoses » The Metabolic Basis of Inherited Diseases, eds. Scriver et al, New York, McGraw-Hill, 1989, p. 1565-1587). Ce déficit enzymatique bloque la dégradation progressive de dermatanesulfate, ce qui entraîne une accumulation de

dermatanesulfate dans les lysosomes des tissus surchargés. A ce jour, il existe un seul médicament autorisé pour le traitement de cette maladie : le Naglazyme® (galsulfase recombinante humaine) dont le coût est extrêmement élevé (aux Etats-Unis, il est de l'ordre de 350 000 \$ par an). Une alternative à ce traitement est

5 l'allogreffe de moelle osseuse.

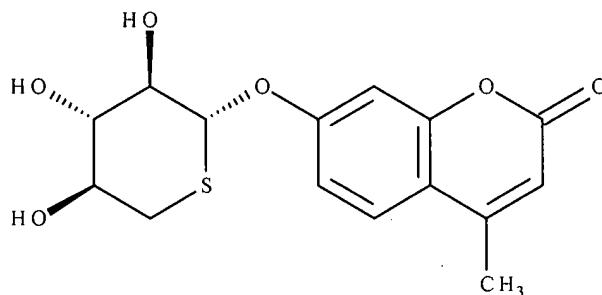
La mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) ou maladie de Sly est une maladie de surcharge lysosomale, très rare, du groupe des mucopolysaccharidoses. La symptomatologie est extrêmement hétérogène : formes anténatales (anasarque foeto-placentaire non immune), formes néonatales sévères (avec dysmorphie, hernies,

10 hépatosplénomégalie, pieds bots, dysostose, hypotonie importante et troubles neurologiques évoluant vers un retard statural et un déficit intellectuel profond en cas de survie) et formes très modérées découvertes à l'adolescence voire à l'âge adulte (cyphose thoracique). La maladie est due au déficit en bêta-D-glucuronidase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes de divers glycosaminoglycanes :

15 dermatanesulfate, héparanesulfate, et chondroïtinesulfate. Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace de cette maladie.

Il existe donc clairement un besoin de mettre à disposition des sujets atteints de MPS de type III, VI et VII un traitement médicamenteux, et dans le cas de la MPS de type VI, un traitement alternatif non issu des biotechnologies.

20 L'Odiparcil (4-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl-5-thio-β-D-xylopyranoside ; CAS 137215-12-4) appartient à la famille des thioxylosides. Ce composé, décrit dans la demande de brevet EP-A-0 421 829, répond à la formule :



Ce composé a fait l'objet d'un développement clinique (phases 1 et 2) dans le traitement de la thrombose à la fin des années 90 et au début des années 2000. Son mécanisme d'action peut être résumé de la manière suivante : l'Odiparcil se comporte comme un substrat pour une enzyme, la GT1 (galactosyl transférase 1), qui initie la
5 synthèse des chaînes des GAG vers la voie des dermatanesulfate/chondroïtinesulfate. Ces GAG sont des constituants de la cellule en tant que protéoglycanes (quand ils sont liés aux protéines sur une sérine et un premier sucre qui est le xylose) et sont également sécrétés dans le milieu extracellulaire. Ils ont des rôles variés allant du contrôle de la coagulation (héparine/héparane et dermatanesulfate sécrétés dans la
10 circulation) à la régulation de facteurs de croissances (bêtaglycane).

Il a maintenant été constaté, et c'est l'objet de la présente invention, que l'Odiparcil permet d'augmenter la synthèse des GAG totaux au niveau extracellulaire et, par là même, va contribuer à diminuer la charge intracellulaire des GAG en jouant un rôle de « leurre », rendant plus efficace l'activité résiduelle de la N-acétylgalactosamine-4-
15 sulfatase. Il est ainsi possible d'envisager le traitement des MPS de type III, VI et VII du fait de la diminution de l'accumulation de GAG au niveau intracellulaire.

Objet de l'invention

Selon un premier aspect, l'invention concerne l'Odiparcil pour son utilisation dans le
20 traitement de la mucopolysaccharidose de type III, VI ou VII, et notamment dans le traitement de la MPS de type VI (également appelée maladie de Maroteaux-Lamy).

L'Odiparcil et son procédé d'obtention sont décrits dans la demande de brevet EP-A-0 421 829.

Dans le contexte de la présente invention, le terme "Odiparcil" désigne la forme « β -
25 D-xylopyranoside ».

Dans un mode de réalisation, l'Odiparcil utilisé dans le cadre de l'invention a au moins 60%, de préférence au moins 70%, au moins 80%, au moins 90%, au moins 95%, au moins 98% ou au moins 99% de configuration D. Dans ce mode de réalisation, l'Odiparcil est de préférence sous forme d'anomère β .

Dans un autre mode de réalisation, l'Odiparcil utilisé dans le cadre de l'invention est au moins 60%, de préférence au moins 70%, au moins 80%, au moins 90%, au moins 95%, au moins 98% ou au moins 99% sous la forme d'anomère β .

De manière avantageuse, l'Odiparcil est administré à raison d'environ 100 mg à environ 5000 mg par jour. Par exemple, on administre environ 100, 250, 300, 375, 400, 500, 750, 800, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 ou 5000 mg d'Odiparcil quotidiennement.

Dans un mode de réalisation, on administre quotidiennement au moins environ 0,1 mg à environ 70 mg d'Odiparcil par kg de poids corporel du patient. Par exemple, on administre quotidiennement au moins environ 1 ou 2 mg, à environ 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 ou 70 mg d'Odiparcil par kg de poids corporel du patient.

Dans un mode de réalisation, l'Odiparcil est administré une à deux fois par jour (par exemple, toutes les 10 à 12 heures). Ainsi, les doses journalières mentionnées ci-dessus peuvent être réparties pour une administration biquotidienne (bid), par exemple une dose journalière de 1000 mg sera administrée à raison de deux doses de 500 mg chacune. Il est entendu que chaque dose peut être constituée d'une ou plusieurs formes pharmaceutiques, par exemple une dose de 500 mg peut être constituée de deux formes pharmaceutiques de 250 mg chacune.

Dans un mode de réalisation, l'Odiparcil est administré à jeun (c.à.d. l'estomac vide, par exemple au moins 1h avant de manger ou plus de 2h après manger). Dans un autre mode de réalisation, l'Odiparcil est administré lors d'une prise de nourriture (c.à.d. en même temps que ou juste avant la prise d'un repas, par exemple environ 20 à 30 min avant un repas ou dans les 5 min qui suivent la fin d'un repas).

Dans un mode de réalisation, l'Odiparcil est formulé dans une composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, selon des techniques bien connues de l'homme du métier, comme par exemple celles décrites dans l'ouvrage « Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006 ».

Ainsi, selon un second aspect, l'invention concerne une composition pharmaceutique contenant l'Odiparcil, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type III, VI ou VII, notamment le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy.

5 La composition pharmaceutique peut se présenter sous toute forme adaptée à la voie d'administration désirée. Cette administration peut être per os, linguale, sublinguale, buccale, rectale, topique, intraveineuse, intra-artérielle, sous-cutanée, intranasale, transdermique, intramusculaire ou intrapéritonéale.

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique contient environ 100 à
10 1000 mg d'Odiparcil, par exemple 100, 125, 150, 250, 375, 400, 500 ou 1000 mg d'Odiparcil.

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique est administrée par voie injectable, et comprend un véhicule qui est typiquement une solution aqueuse stérile contenant parfois, en plus de l'eau, un ou plusieurs ingrédients tels que des sucres,
15 des conservateurs, des sels, des tampons etc. Les suspensions injectables peuvent comprendre un agent de suspension et un véhicule liquide donné.

Dans un mode de réalisation, la composition pharmaceutique est administrée par voie orale. Des formes galéniques orales appropriées comprennent les formulations solides et liquides. Lorsque la composition pharmaceutique est une formulation solide
20 (comme, par exemple, des gélules, des comprimés, des poudres sèches), des excipients utiles incluent notamment les diluants, les lubrifiants, les liants, les agents désintégrant, les charges etc. Les formulations solides peuvent être enrobées ou non ; lorsqu'elles le sont, l'enrobage peut être entérique ou non-entérique. Lorsque la composition pharmaceutique est une formulation liquide (comme par exemple un
25 élixir ou un sirop), les excipients utiles incluent par exemple l'eau, les glycols, une solution salée, les alcools, les agents aromatisants etc.

De manière avantageuse, la composition pharmaceutique est un comprimé. Une telle composition est préparée en une ou plusieurs étapes, comprenant le mélange des différents constituants jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène, et la compression

du mélange pour obtenir un comprimé. Dans un mode de réalisation, la composition est préparée par un procédé de granulation humide, technique bien connue de l'homme du métier. Par exemple, l'Odiparcil, tout ou partie du diluant, le liant, et une quantité suffisante de fluide de granulation (comme l'eau) sont combinés, granulés, 5 séchés et broyés pour former des granulés. Les granulés sont ensuite combinés ou non avec le reste des constituants et le mélange est comprimé. Les comprimés comprennent avantageusement environ 5% à environ 90% d'Odiparcil, par rapport au poids total du comprimé.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne une méthode de traitement de la 10 mucopolysaccharidose de type III, VI ou VII, notamment de la maladie de Maroteaux-Lamy, qui consiste à administrer à un sujet en ayant besoin une quantité thérapeutiquement efficace d'Odiparcil ou d'une composition pharmaceutique contenant ce composé. Dans un mode de réalisation, la posologie journalière d'Odiparcil et la composition pharmaceutique sont telles que définies ci-dessus.

15 L'invention est illustrée par la partie expérimentale ci-dessous.

Activité pharmacologique

1. Résultats obtenus sur cellules en culture

1.1. Cellules endothéliales d'aorte bovine

20 Des cellules endothéliales d'aorte bovine (ECACC 92010601), cultivées en plaques de 6 puits, sont incubées 24 h en présence de sulfate de sodium ^{35}S (10 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$) et d'Odiparcil solubilisé dans le DMSO à différentes concentrations (1-10 μM ; 0,1% DMSO final). Les surnageants de culture sont récupérés et les tapis cellulaires rincés par du tampon phosphate (PBS). Les surnageants de culture et les solutions de 25 rinçage sont regroupés dans des tubes. Une solution de dermatanesulfate non marqué (200 μg) est ensuite ajoutée afin de servir d'entraîneur. Le ^{35}S non incorporé est ensuite éliminé par gel filtration sur colonnes de Sephadex G25, les GAG étant élués dans la fraction d'exclusion (V0) de la colonne. A l'éluant, une solution de chlorure de cétylpyridinium (0,1% final) est ajoutée afin de précipiter les GAG pendant 24 h à

température ambiante. Les échantillons sont ensuite centrifugés et le surnageant éliminé. Le précipité obtenu est remis en solution dans du chlorure de magnésium 2 M et les GAG sont précipités par 5 volumes d'éthanol à 95%. Après centrifugation, les précipités alcooliques sont remis en solution dans du chlorure de sodium à 0,9%
5 puis la radioactivité est mesurée sur une fraction aliquote après ajout de liquide scintillant dans des fioles de comptage.

Afin de typer les GAG produits dans les surnageants de cellules en culture, les précipités alcooliques remis en solution sont traités par la chondroïtinase ABC (*Proteus vulgaris*) à raison de 0,5 mU/ μ L, pendant 3 h à 37°C. Après inactivation de
10 l'enzyme 3 min à 100°C, les GAG non digérés sont précipités par 5 volumes d'éthanol à 95%, pendant 1 nuit à 4°C. Après centrifugation les précipités alcooliques sont remis en solution dans du chlorure de sodium à 0,9% puis la radioactivité est mesurée sur une fraction aliquote après ajout de liquide scintillant dans des fioles de comptage.

15 Pour les GAG de type héparanesulfate, ceux-ci sont traités par l'héparinase II (*Flavobacterium heparinum*) à raison de 4 mU/ μ L, pendant 12 h à 30°C. Après inactivation de l'enzyme 3 min à 100°C, les GAG non digérés sont précipités par 5 volumes d'éthanol à 95%, pendant 1 nuit à 4°C. Après centrifugation les précipités alcooliques sont remis en solution dans du chlorure de sodium à 0,9% puis la
20 radioactivité est mesurée sur une fraction aliquote après ajout de liquide scintillant dans des fioles de comptage.

Comme on peut le voir sur la figure 1, l'Odiparcil augmente de façon dose-dépendante le taux de GAG marqués au ^{35}S dans le surnageant de culture de cellules endothéliales aortiques bovines.

25 De plus, les digestions enzymatiques indiquent que les GAG synthétisés par les cellules en culture sont majoritairement de type chondroïtinesulfate.

1.2. Fibroblastes humains

Des fibroblastes dermiques humains normaux (BIOAlternatives PF2) sont cultivés en plaques de 96 puits pendant 24 h. Le milieu de culture est ensuite remplacé par du

milieu de culture contenant ou non (témoin) l'Odiparcil à différentes concentrations (1 μ M, 3 μ M, 10 μ M) ou la référence TGF- β à 10 ng/mL (témoin positif) puis les cellules sont incubées pendant 72 h avec ajout du marqueur radioactif 3 H-glucosamine pour l'évaluation de la synthèse des GAG totaux. A la fin de
5 l'incubation, un tampon chaotropique est ajouté dans les puits des plaques de culture afin de lyser les fibroblastes. Les GAG totaux des lysats cellulaires sont ensuite purifiés par chromatographie d'échange d'ions (colonne Q-Sepharose). La radioactivité incorporée dans les fractions anioniques est mesurée par scintillation liquide.

10 Comme on peut le voir sur la figure 2, l'Odiparcil stimule de façon dose-dépendante la synthèse de GAG totaux par des fibroblastes dermiques humains (+94% à 10 μ M). Les données ont été analysées statistiquement par analyse de variance à un facteur suivie par un test de Dunnett (* $p < 0,05$ vs témoin ; ** $p < 0,01$ vs témoin ; *** $p < 0,001$ vs témoin).

15

2. Résultats obtenus in vivo chez le lapin après administration orale.

L'Odiparcil est administré par voie orale à la dose de 400 mg/kg chez le lapin New Zealand. 4 h après l'administration les animaux sont anesthésiés, et le sang prélevé sur tubes citratés après cathétérisation de l'artère carotide. Après centrifugation, le
20 plasma est prélevé et congelé. Les GAG plasmatiques sont isolés après digestion des protéines par la Pronase E, pendant 48 h à 50°C. Les protéines et les résidus protéiques sont précipités par ajout d'acide trichloracétique et incubation pendant 1 nuit à 4°C. Après centrifugation les surnageants sont recueillis, puis dialysés contre
25 100 volumes de tampon phosphate, pendant 48 h à 4°C. Une solution de chlorure de cétylpyridinium (0,1% final) est ajoutée aux dialysats afin de précipiter les GAG pendant 24 h à température ambiante. Les échantillons sont ensuite centrifugés et le surnageant éliminé. Le précipité obtenu est remis en solution dans du chlorure de sodium 2M et les GAG sont précipités par 5 volumes d'éthanol à 95%. Après

centrifugation, les précipités alcooliques sont remis en solution dans du chlorure de sodium à 0,9% et dessalés sur colonne de Sephadex G25 (PD10).

Les GAG plasmatiques extraits sont quantifiés par dosage de la teneur en acide uronique, méthode au carbazole de Bitter et Muir modifiée. L'analyse qualitative des extraits de GAG plasmatiques est réalisée par HPLC des disaccharides obtenus après digestion enzymatique par la chondroïtinase ABC de *Proteus vulgaris* et la chondroïtinase AC d'*Arthrobacter aureescens*.

Le tableau ci-dessous montre que le traitement des animaux par l'Odiparcil à la dose de 400 mg/kg augmente d'un facteur 5 le taux de GAG plasmatiques (mesuré par le contenu en acide uronique) comparativement aux animaux contrôles. D'un point de vue qualitatif les GAG de type chondroïtine voient leur composante galactosamine 6-sulfate augmentée, ainsi que la composante dermatanesulfate (chondroïtine B), mesurée par les disaccharides galactosamine 4-sulfate (Δ di-4S DS).

	μ g UA/ml plasma	Δ di-0S (%)	Δ di-4S (%)	Δ di-6S (%)	Δ di-UA2S (%)	Δ di-4S DS (%)
Témoin	2,1	51,1	45,8	3,1	0	0
Odiparcil	11,4	18,6	26	30,8	4,1	20,5

15

UA: Acide Uronique

Δ di-0S : disaccharides non sulfatés

Δ di-4S : disaccharides-4-sulfatés

Δ di-6S : disaccharides-6-sulfatés (composante galactosamine 6-sulfate)

20 Δ di-UA2S : dissaccharides-2UA-sulfatés

Δ di-4S DS : disaccharides-4-sulfatés (composante dermatanesulfate)

Ces résultats démontrent que l'Odiparcil a la capacité d'augmenter la synthèse des GAG totaux (fibroblastes humains), d'augmenter la concentration des GAG extracellulaires de type chondroïtine (cellules endothéliales d'aorte bovine) et

25

- d'augmenter la synthèse de GAG plasmatiques, notamment pour les GAG de type chondroïtine. Etant entendu que les MPS de type III, VI et VII sont caractérisées par une accumulation de GAG intracellulaires, ces résultats indiquent que l'Odiparcil a la capacité de diminuer la charge en GAG intracellulaires et donc d'avoir des effets
- 5 bénéfiques dans le traitement desdites MPS.

Exemple de formulation galénique

Comprimé obtenu par un procédé de granulation humide contenant (% en poids) :

	Odiparcil	90%
10	Cellulose microcristalline (NF or Ph Eur)	7%
	Povidone ou Polyvinylpyrrolidone (USP ou Ph Eur)	3%
	Eau (USP ou Ph Eur)	qs pour granulation humide

REVENDICATIONS

1. Odiparcil pour son utilisation dans le traitement d'une mucopolysaccharidose
5 de type III, VI ou VII.
2. Odiparcil pour l'utilisation selon la revendication 1, qui est destiné à être administré à raison d'environ 100 mg à environ 5000 mg par jour.
- 10 3. Odiparcil pour l'utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, qui est destiné à être administré par voie orale.
4. Odiparcil pour l'utilisation selon la revendication 3, qui est destiné à être administré avec de la nourriture.
- 15 5. Odiparcil pour l'utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 dans le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy.
- 20 6. Composition pharmaceutique contenant de l'odiparcil et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, pour son utilisation dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type III, VI ou VII.
7. Composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 6, qui contient de 100 mg à 1000 mg d'odiparcil.
- 25 8. Composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 6 ou la revendication 7, qui est une forme galénique orale, de préférence une formulation solide.

9. Composition pharmaceutique pour l'utilisation selon la revendication 8, qui est un comprimé.
10. Composition pharmaceutique pour l'utilisation selon l'une des revendications
5 6 à 9 dans le traitement de la maladie de Maroteaux-Lamy.

1/1

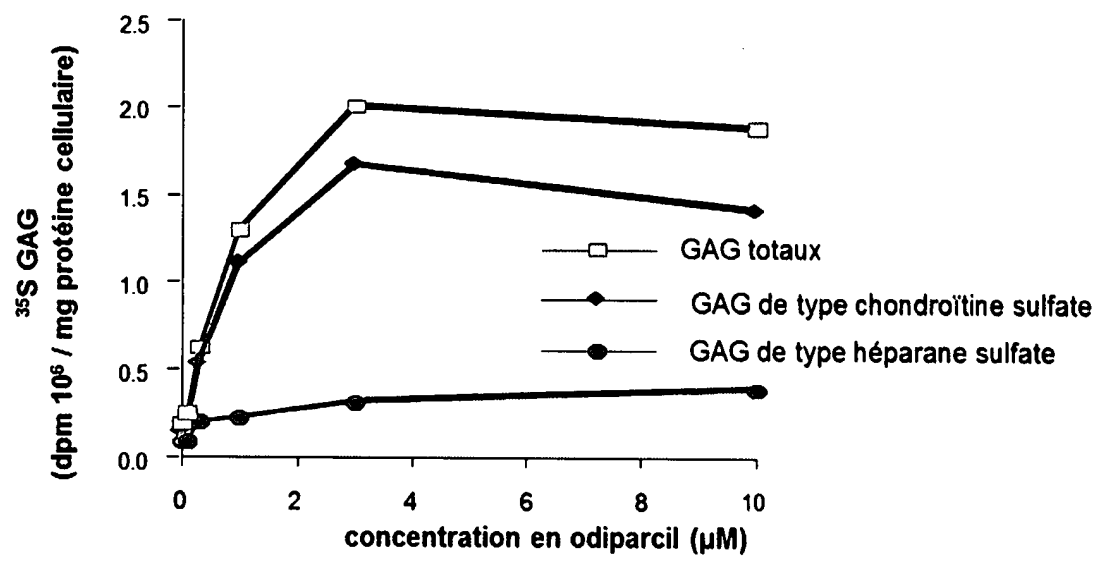


FIG.1

Synthèse GAG (Odiparcil)

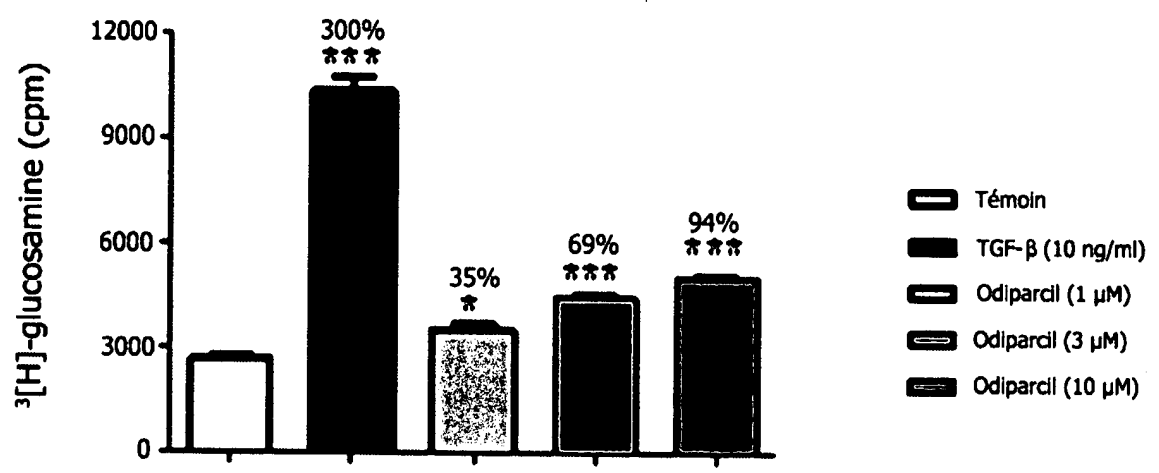


FIG.2



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38931	Date de dépôt : 03/10/2014 Date d'entrée en phase nationale : 25/03/2016
Déposant : INVENTIVA	Date de priorité: 04/10/2013
Intitulé de l'invention : UTILISATION DE L'ODIPARCIL DANS LE TRAITEMENT D'UNE MUCOPOLYSACCHARIDOSE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 05/04/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
11 Pages
- Revendications
10
- Planches de dessin
1 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/7042, A 61P 43/00

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	MYERS ALAN L ET AL: "Characterization of total plasma glycosaminoglycan levels in healthy volunteers following oral administration of a novel antithrombotic odiparcil with aspirin or enoxaparin", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 48, no. 10, octobre 2008, pages 11 58-1 170, XP002719465, ISSN: 0091-2700	1-10
A	EP0421 829 ; FOURNIER INNOVATION SYNERGIE [FR] FOURNIER IND & SANTE [FR] ; 1991/04/10	1-10

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-10	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-10 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : MYERS ALAN L ET AL: "Characterization of total plasma glycosaminoglycan levels in healthy volunteers following oral administration of a novel antithrombotic odiparcil with aspirin or enoxaparin"

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-10. Par conséquent, l'objet de celle-ci est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche à l'objet de la présente invention. Il divulgue l'effet de l'utilisation de l'odiparcil chez des patients sains et l'effet de ce dernier sur le taux des GAG plasmatiques.

L'objet de la première revendication diffère de D1 en ce que l'odiparcil est utilisé pour le traitement des mucopolysaccharidose.

Le problème est considéré comme la recherche d'une indication ultérieure pour l'odiparcile.

La demande montre une augmentation des taux de GAGs dans les fibroblastes dermiques humains et in vivo chez le lapin induite par l'administration de l'odiparcil. Mais ne donne aucune démonstration ou lien clair entre l'augmentation des taux de GAGs et la maladie de mucopolysaccharidose ou sur le bénéfice de l'odiparcil dans le traitement de la dite maladie.

Alors la solution proposée, l'utilisation de l'odiparcile comme agent intervenant dans l'augmentation du taux des GAG, ne permet pas de résoudre le problème proposée selon les renseignements de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1 et 6 ainsi que celles dépendantes de celles-ci n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible